

# Enfermedad de Binswanger

Ronald Leonel García Arias<sup>1</sup>

Nicolas Rodríguez Ramírez<sup>2</sup>

Margie Rocío Parra<sup>3</sup>

## Artículo de revisión



Fecha de recepción: diciembre de 2017 • Fecha de aceptación: marzo de 2018

García, R., Rodríguez, N., Parra, M. (2018). Enfermedad de Binswanger. *Revista ACGG*, Vol.32, Núm 1. 5-14.

## Resumen

La enfermedad de Binswanger (EB), también llamada demencia subcortical progresiva, es un tipo de demencia vascular que afecta el territorio subcortical en la población adulta, sin discriminar género. Ha sido relacionada con determinados factores de riesgo, tales como hipertensión arterial y diabetes mellitus, que conllevan el desarrollo de múltiples lesiones isquémicas lacunares, lo que genera un daño progresivo de la sustancia blanca. El diagnóstico se basa en una valoración integral que inicia con una historia clínica completa, además de test neuropsicológicos, cambios imagenológicos en resonancia nuclear magnética y biomarcadores específicos encontrados en LCR. Las manifestaciones clínicas son inicialmente alteraciones cognitivo-conductuales asociadas a signos tempranos como alteración de la marcha, espasticidad del tronco y extremidades, incontinencia urinaria por vejiga espástica e incluso parkinsonismo vascular y parálisis pseudobulbar. En el momento, no se cuenta con un consenso determinando de criterios diagnósticos. Sin embargo, se han encontrado biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y a nivel de proyecciones en neuroimágenes, las cuales pueden ser parte fundamental del mismo. El tratamiento principal de la EB es la prevención, ya que después de instaurados, no se ha evidenciado regresión de los síntomas, pese al manejo con psicofármacos.

**Palabras clave:** enfermedad de Binswanger, demencia subcortical progresiva, demencia vascular, biomarcadores.

---

<sup>1</sup> Médico Geriatra, Epidemiólogo Clínico. Clínica Marly. Bogotá, Colombia.

<sup>2,3</sup> Médicos generales, Clínica Nueva. Bogotá, Colombia.

## Binswanger´s Disease

### Abstract

Binswanger's disease, also called progressive subcortical dementia, is a type of vascular Dementia that affects the subcortical territory in the adult population, without discriminating gender. BD has been related to certain risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, among others, which leads to the development of multiple ischemic lacunar lesions, generating progressive damage to the white matter. The diagnosis is based on a comprehensive assessment, with anamnesis, neuropsychological tests, imaging changes in NMR and specific biomarkers found in CSF. Its clinical characteristics without initially cognitive behavioral alterations associated with early signs such as impaired gait, spasticity of the trunk and extremities, urinary incontinence due to spastic bladder, vascular parkinsonism and pseudobulbar paralysis. At the moment there is no consensus determining diagnostic criteria, however, biomarkers have been found in cerebrospinal fluid and at the level of neuroimaging projections, which can be a fundamental part of it. At the moment, the main treatment of BD is prevention, since after symptoms have been established despite the use of psychotropic drugs, there has been no regression of symptoms

**Keywords:** Binswanger, vascular neurocognitive disorder, biomarkers, subcortical progressive dementia

## Métodos y materiales

Se realizó una búsqueda de literatura en los siguientes recursos electrónicos: Medline, Orphanet, y Scienccdirect. La búsqueda se restringió a los idiomas inglés y español, artículos de tipo revisión de tema, revisión sistemática y artículos originales, publicados desde el año 2000 hasta mayo de 2018. Los términos Mesh utilizados fueron “dementia, vascular”, “brain diseases”. Se utilizaron los operadores booleanos AND/OR para cada uno de los términos. Se obtuvieron 50 artículos, de los cuales se escogieron 22 por consenso del grupo de autores, dado que se consideró que brindaban la información necesaria para realizar una revisión narrativa.

## Historia

En 1894, el médico neurólogo y psiquiatra suizo, Otto Binswanger, hace una descripción de la heterogeneidad de los síndromes demenciales y su etiología vascular. Con base en un estudio de 8 casos clínicos patológicos durante 11 años, describe una entidad denominada *encefalitis subcortical crónica progresiva*, que se caracteriza por la atrofia severa de la sustancia blanca, principalmente en los lóbulos temporales y occipitales. Se produce por una degeneración aterosclerótica cerebral y clínicamente, manifiesta deterioro intelectual gradual y signos focales como afasia, hemianopsia, hemiparesia y pérdida hemisensorial. Estos casos ocurren en personas desde los 50 hasta los 72 años, con un curso progresivo de 10 años; la muerte se debe a causas secundarias.

Basado en los estudios de Binswanger, en 1992, Alois Alzheimer realiza una descrip-

ción de casos en los que, además de encontrar una severa enfermedad arteriosclerótica de los grandes vasos, nota una asociación con la vasculatura encargada de irrigar los ganglios basales y el bulbo raquídeo. Así, realiza un estudio microscópico que muestra focos ateroscleróticos localizados no solo en sustancia blanca, también en corteza y ganglios basales con proliferación glial difusa, reemplazando tejido neuronal por tejido fibrótico. Alzheimer concluye que se trata de una entidad clínico-patológica que cursaba con demencia y a la cual denominó como la enfermedad de Binswanger.

Desde entonces, otros autores han revisado las descripciones realizadas por Binswanger en búsqueda de definir las características de la entidad. En 1962 Olszewski (1962), primer autor moderno, redefine la encefalopatía arteriosclerótica subcortical como áreas de múltiples infartos, con áreas difusas de desmielinización secundaria a aterosclerosis de la vasculatura de sustancia y área subcortical (1,2).

## Epidemiología

La demencia vascular es conocida como la segunda causa de demencia a nivel mundial, siendo aproximadamente el 30% del total de las causas de demencia. La enfermedad de Binswanger es un tipo de demencia vascular que se caracteriza por un compromiso subcortical con afectación microvascular de los ganglios basales. La prevalencia de la EB en los pacientes con demencia varía en los estudios entre un 1% y un 7,5% (3,4).

La edad promedio de presentación se encuentra entre los 50-59 en aproximadamente el 45% de los casos. Sin embargo, en la década

de los 60-69 se presenta en promedio el 38%, sin preferencia de género (3).

## Etiotopatogenia

Para comprender la fisiopatología de la EB, es necesario recordar la anatomía del sistema vascular que irriga la sustancia blanca periventricular. Se conoce que las ramas corticales y del plexo de la piamadre se internan en la zona subcortical, ramificándose en un escaso número de colaterales. Se conoce también, que hay limitada irrigación a nivel del área ventricular conociéndose como único aporte sanguíneo el proveniente de las arterias coroideas siendo un área vulnerable a presentar daño dada su escasa irrigación directa y colateral. Por tanto, el compromiso de las arterias medulares por arterioesclerosis con llevan a una isquemia crónica de la sustancia blanca por limitación del flujo sanguíneo, lo cual genera una desmielinización difusa con posterior pérdida axonal y dilatación del espacio perivascular (5).

La EB es una enfermedad vascular en la que se evidencia la presencia de lipo o fibrohalinosis a nivel de las arterias medulares. A nivel de la sustancia blanca se pueden evidenciar áreas claramente visibles de tejido suave, plegado y granular; áreas irregulares sobre los lóbulos occipitales y la sustancia blanca periventricular. Asimismo, se ha evidenciado también compromiso cerebeloso. Los ventrículos pueden aumentar de tamaño y ocasionalmente se puede evidenciar una disminución del tamaño del cuerpo calloso (1,2,5). En estos pacientes, las arterias dentro de la corteza cerebral y las leptomeninges están engrosadas y contienen una sustancia congofílica que se mancha de amiloidea, similar a la amiloide. Las arterias dentro de la materia blanca y los ganglios ba-

sales también se engrosan concéntricamente. Se evidencia un volumen de materia blanca disminuido, pero generalmente la corteza cerebral está conservada y frecuentemente se pueden evidenciar áreas lacunares (6).

A nivel microscópico, se puede evidenciar daño en la mielina, que puede estar dispuesto en islas rodeado de tejido sano, donde se evidencia una coloración pálida de la mielina. Se puede evidenciar gliosis a nivel de la mielina afectada. Secundario a la hipoxia, hay una activación de reclutamiento de macrófagos y a la par con la deficiencia de oxígeno, hay activación de la microglía, razón por la cual se liberan proteasas y radicales libres por las células inflamatorias para iniciar el proceso de remodelación de los vasos sanguíneos comprometidos. Se ha visto que los radicales libres generan daño directo de la lámina basal y las uniones protéicas, lo que genera oclusión y estrechez de los vasos sanguíneos y conllevando una posterior lesión de la mielina (7,8,9).

## Factores de riesgo

Se han relacionado múltiples factores de riesgo de presentar la enfermedad, entre ellos, los principales son cualquier factor cardiovascular (Tabla 1). Sumado a la lesión vascular, cualquier cuadro que comprometa la tensión arterial y que limite el gasto cardíaco (falla cardíaca, sepsis, arritmias) también aumenta el riesgo. Sin embargo, se ha asociado en gran medida con la hipertensión arterial, debido a que se conoce que con el transcurso del tiempo esta lleva a una microangiopatía hipertensiva. A su vez, ante el mínimo cambio de la demanda de oxígeno, se está altamente expuesto a isquemia, razón por la cual se considera un proceso intermitente que puede llevar a lesiones parciales o completas de la zona subcortical.

**Tabla 1.** Factores de riesgo de la enfermedad de Binswanger.

Hipertensión arterial
Angiopatia amiloide
CADASIL
PXE (Pseudoxanthoma Elasticum)
SAFL
Policitemia
Dislipidemia severa
Hiperglobulinemia
Neoplasias: estados de hipercoagulabilidad

**Fuente:** adaptado referencias 2,10.

## Manifestaciones clínicas

A diferencia de otras demencias vasculares de instauración aguda o subaguda, debido a la lesión del parénquima cerebral, la EB se puede fácilmente confundir con la enfermedad de Alzheimer debido a su lenta progresión. El curso clínico de la enfermedad es variable, la mayoría de los pacientes desarrollan los síntomas en un periodo de tiempo de 5 a 10 años, y afecta ambos sexos por igual; manifiestan inicialmente síntomas inespecíficos de demencia como alteraciones cognoscitivas y conductuales, por ejemplo: bradipsiquia, abulia, asociado a compromiso de la memoria, apatía, desconexión con el medio y desorientación (10).

Sin embargo, la EB se puede diferenciar de la demencia tipo Alzheimer, dado que se identifican signos tempranos subcorticales como alteración de la marcha (marcha inestable y pasos cortos), postura en flexión y rigidez de tronco y extremidades asociado a alteración

en el control de esfínteres (incontinencia urinaria principalmente); en la EA son manifestaciones tardías.

La sintomatología en la EB puede ser variable, dependiendo del área afectada y la distribución lacunar multifocal se desarrollarán las manifestaciones clínicas. La más frecuente de las lesiones es la del lóbulo frontal, que ocasiona focalidad motora o sensitiva y síndromes piramidales uni o bilaterales de los miembros (debilidad, hiperreflexia, espasticidad). El daño a nivel subcortical manifiesta signos como parálisis pseudobulbar (disartria, disfagia, labilidad emocional, movimientos mandibulares y reflejos faciales), parkinsonismo vascular e incontinencia por vejiga espástica.

Es frecuente ver paresias motoras puras, las cuales presentan una leve recuperación, sin embargo, también se evidencian parestesias e hipoestesis dada su relación con episodios de AIT.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad pone en manifiesto varios puntos a tener en cuenta: manifestaciones clínicas, factores de riesgo o predisponentes y las características radiológicas.

En 1990, Bennet et al. Proponen una serie de criterios diagnósticos (11):

1. Presencia de demencia diagnosticada por test neuroradiológicos.
2. Uno de los siguientes puntos:
  - a. Presencia de factores de riesgo vascular o evidencia de enfermedad vascular sistémica.
  - b. Evidencia de signos de enfermedad cerebrovascular.
  - c. Evidencia de disfunción cerebral subcortical.
3. Lesiones radiológicas en TAC o en RMN: lesiones bilaterales múltiples o difusas, subcorticales y de diámetro mayor a 2 x 2 mm.

Posteriormente, en 1995, Caplan propone una nueva serie de criterios diagnósticos (12):

1. La presencia de factores de riesgo conocidos o enfermedades que predisponen el desarrollo de la enfermedad.
2. Los hallazgos clínicos.
3. Características neuroradiológicas, infartos lacunares y lesiones en sustancia blanca.

4. Ausencia de otra causa a la que se atribuyen síntomas como: esclerosis múltiple, encefalomiелitis aguda diseminada, leucoencefalopatía multifocal progresiva y radiación.

En los hallazgos imagenológicos en la resonancia nuclear magnética, se observan lesiones irregulares que comienzan en regiones periventriculares y se extienden por la corona radiada, y largas lesiones que se extienden por el centro semioval, también se reconoce la disminución de tamaño del cuerpo calloso y el aumento del tamaño de los ventrículos (13).

La resonancia nuclear de protones por espectroscopia muestra la distribución de n acetilaspártato (NAA) en el cerebro, indicador de densidad y metabolismo neuronal. En pacientes con enfermedad de Binswanger, los niveles de NAA en la corteza disminuyen y ello se relaciona con la susceptibilidad en sustancia blanca de cambios crónicos isquémicos.

En el diagnóstico anatomopatológico, se observan áreas confluentes de tejido granular que sobresale en los lóbulos occipitales y en la sustancia blanca periventricular, se observan ventrículos aumentados de tamaño y, en ocasiones, el cuerpo calloso disminuye. El volumen de la sustancia blanca se ve reducido. El estudio microscópico muestra palidez en área mielinizadas, no homogéneas, rodeadas de tejido normal; presenta gliosis prominente; las paredes arteriales son engrosadas y hialinizadas (presenta amiloide) pero no hay oclusión completa. Se considera importante para el diagnóstico, pese a ser mucho menos sensible, que las pruebas imagenológicas para el diagnóstico, el examen físico y las pruebas neuropsicológicas.

## Biomarcadores

En el estudio de cohorte de Rosenberg et al. se incluyeron pacientes sanos mayores de 65 años, dentro de los cuales se tomó un subgrupo de 100 pacientes que se sometieron a RNM cerebral. Se encontraron cambios de la materia blanca en las imágenes de 7 de ellos que eran compatibles con los cambios imagenológicos de la enfermedad de Binswanger. No obstante, estos pacientes no presentaban ningún síntoma neurológico, teniendo en cuenta que los hallazgos fueron en pacientes por encima de los 80 años.

En una paciente de 94 años, con cambios en la proyección FLAIR en la RMN cerebral característicos de EB, se realizó medición de N-acetilaspártato (NAA) en la materia blanca por espectroscopia. El resultado fue normal, lo cual indicó que, pese a los cambios dilucidados, no había compromiso de la materia blanca. De este modo, se concluyó que los cambios de compromiso de materia blanca en FLAIR son cambios no específicos de la enfermedad. Sin embargo, en la resonancia nuclear de protones por espectroscopia sí se evidencia disminución de la señal de NAA, que sugiere daño axonal (14).

Teniendo en cuenta que con los cambios de la materia blanca en FLAIR no se puede realizar el diagnóstico, el término más apropiado para estos hallazgos, es Leucoaradiosis. También se evidenció que en la resonancia nuclear de protones por espectroscopia, en los pacientes sanos se evidencia una razón N-acetilaspártato/creatinina normal, ello sugiere conservación de la sustancia blanca, por lo que se descarta daño axonal; sin embargo, si esta razón está disminuida, sugiere compromiso axonal, lo que a su vez sugiere la presencia de EB (15).

Dentro del estudio de pacientes con enfermedad de Binswanger, se han encontrado cambios a nivel del líquido cefalorraquídeo, en el cual se ha presenciado aumento de la albumina y metaloproteinasas (MPP). Lo anterior puede explicarse debido al daño a nivel de la barrera hematoencefálica que se ha relacionado con esta patología, dado que su permeabilidad y el paso de proteínas han aumentado. La albumina del LCR debe ser comparada con la albumina sérica y se debe calcular en índice ALB-LCR/ALB-SER, que puede ser uno de los marcadores más tempranos de la EB. Con respecto a las MPP, se consideran marcadores inflamatorios; conociéndose 26 tipos de MPP se han encontrado que los que se encuentran principalmente son de 4 tipos: los MPP-2 y MPP14 presentes principalmente en los astrocitos, y los MPP-9 y MPP-3 expresados principalmente por los macrófagos y la microglia, teniendo el pico de producción cuando se encuentra daño tisular y periodo de reparación (12,16).

Las MPP son más destructivas cuando se encuentran en la matriz extracelular, que cuando se encuentran concentradas en la proximidad de los vasos sanguíneos. Las MMP inactivas requieren activación, que puede ocurrir por acción de otras proteasas o radicales libres. Dichos MMP son lanzados en el LCR donde se pueden detectar mediante punción lumbar, una prueba relevante para determinar su presencia en cerebro. Tanto las MMP latentes como las activas se pueden medir en el LCR (8, 11,17).

## Tratamiento

El primer paso para el tratamiento de la enfermedad de Binswanger está dirigido al manejo de los factores de riesgo cardiovascular, razón por la cual la prevención primaria, secunda-

ria y terciaria son importantes, dado que un adecuado control de la tensión arterial va a limitar el desarrollo de la arterioesclerosis y un adecuado control metabólico disminuirá la formación de ateromatosis y daño vascular (17). Se conocen múltiples factores de riesgo, dentro de los cuales se encuentra el manejo dirigido, por ello, un buen control de la enfermedad limitará la evolución y el desarrollo de la EB (18,19).

Se han descrito casos en los cuales se evidencia hidrocefalia de presión normal, ya que tanto una enfermedad concomitante, como secundaria a la lesión de la zona periventricular se ha visto que estos pacientes se benefician de realización de derivación ventrículo peritoneal, mejorando la sintomatología. Se considera que este tipo de hidrocefalia normotensiva es secundaria a la enfermedad de Binswanger y no tiene relación con el síndrome de Hakim-Adams (15,17,20).

## Pronóstico

El pronóstico en la enfermedad es ominoso, la progresión lenta y el deterioro cognitivo condicionan la imposibilidad de regresión del daño. Existen factores de riesgo previamente mencionados, que agilizan el desarrollo de la enfermedad y el avance de manifestaciones clínicas, asociado a eventos isquémicos vasculares tipo ictus que empeoran el pronóstico y aumentan la probabilidad de presentar tempranamente demencia y dependencia en las actividades de la vida diaria.

Sin embargo, es importante dejar en claro que la EB no suele ser el motivo de muerte de estos pacientes; la progresión de daño vascular sistémico determina la causa más frecuente, así como el evento coronario agudo, la insuficiencia cardíaca y las arritmias supraventriculares (12, 21).

## Conclusión

La enfermedad de Binswanger es un tipo de demencia vascular altamente relacionada con factores de riesgo cardiovascular —el principal es la hipertensión arterial—, que van generando cambios en la sustancia blanca que conllevan cambios cognitivo-conductuales progresivos. De igual forma, dada su instauración lenta, fácilmente se puede confundir con la enfermedad de Alzheimer. Se han encontrado cambios imagenológicos en pacientes sin deterioro cognitivo que pueden sugerir la EB; sin embargo, no presentan la enfermedad, razón por la cual es importante tener claridad de los síntomas y apoyarse de los nuevos hallazgos, tales como los biomarcadores, para ser asertivos en el momento del diagnóstico.

El tratamiento de la enfermedad está basado en manejo sintomático y el principal es mediante psicofármacos. No obstante, no existe un tratamiento dirigido que revierta el deterioro neurocognitivo, por ello, el principal objetivo terapéutico es la prevención.



## Referencias

- Mast H, Tatemichi TK, Mohr JP. Chronic brain ischemia: the contributions of Otto Binswanger and Alois Alzheimer to the mechanisms of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 1995;132(1):4-10.
- Caplan LR, Gomes JA. Binswanger disease – an update. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):9-10.
- Ramos-Estébanez C, Álvarez-Amandi MR. Enfermedad de Binswanger: un tipo frecuente de demencia vascular. *Rev Neurol.* 2000;31(1):54-8.
- Jellinger KA. Avances en la fisiopatología de la demencia vascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2004;39(1):41-9.
- Huisa BN, Caprihan A, Thompson J, Prestopnik J, Qualls CR, Rosenberg GA. Long-term blood-brain barrier permeability changes in Binswanger disease. *Stroke.* 2015;46(9):2413-8.
- Akiguchi I, Budka H, Shirakashi Y, Woehrer A, Watanabe T, Shiino A, et al. MRI features of Binswanger's disease predict prognosis and associated pathology. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(10):813-21.
- Martí-Fàbregas J, Valencia C, López-Contreras J, Roca-Cusachs A, Solé MJ, García-Sánchez C, et al. Blood pressure variability in Binswanger's disease and isolated lacunar infarction. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(3):230-4.
- Rosenberg GA, Prestopnik J, Adair JC, Huisa BN, Knoefel J, Caprihan A, et al. Validation of biomarkers in subcortical ischaemic vascular disease of the Binswanger type: approach to targeted treatment trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1324-30.
- Akiguchi I, Tomimoto H, Wakita H, Kawamoto Y, Matsuo A, Ohnishi K, et al. Topographical and cytopathological lesion analysis of the white matter in Binswanger's disease brains. *Acta Neuropathol.* 2004;107(6):563-70.
- Singh H, Agarwal S, Gupta V, Talapatra P, Verma RP, Poonia A, et al. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). 2011;13(4):195-6
- Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. 1990;53(11): 961–965.
- Caplan LR. Binswanger's disease--revisited. *Neurology.* 1995;45(4):626-33
- Yin X, Liu C, Gui L, Zhao L, Zhang J, Wei L, et al. Comparison of medial temporal measures between Binswanger's disease and Alzheimer's disease. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e86423
- Rosenberg GA. Binswanger's disease: biomarkers in the inflammatory form of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neurochem.* 2018;144(5):634-43.
- Tullberg M, Ziegelitz D, Ribbelin S, Ekholm S. White matter diffusion is higher in Binswanger disease than in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand.* 2009;120(4):226-34.
- Rosenberg GA, Prestopnik J, Adair JC, Huisa BN, Knoefel J, Caprihan A, et al. Validation of biomarkers in subcortical ischaemic vascular disease of the Binswanger type: approach to targeted treatment trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1324-30
- Muñoz Arrondo R, Ramos-Estébanez C, Hernández Hernández JL, Valle HA. ¿Enfermedad de Binswanger o demencia multiinfarto? Claves diagnósticas en la demencia vascular. *Rev Clin Esp.* 2002;202(1):7-11.
- Maksimovich I. Transcatheter laser treatment of Binswanger's disease. *Eur Psychiatry.* 2016;33:S458–9.
- Shiino A, Akiguchi I, Watanabe T, Shirakashi Y, Nozaki K, Tooyama I, et al. Morphometric characterization of Binswanger's disease: Comparison with Alzheimer's disease. *Eur J Radiol.* 2012;81(9):2375-9.

20. Tisell M, Hellström P, Edsbagge M, Tullberg M, Wikkelsö C. O.061 Treatment of Binswanger's disease (BD) by ventriculo-peritoneal shunting: An ongoing interventional, randomized, double blind study. *Clin Neurol Neurosurg.* .2008;110:S16
21. Sapin LR, Frishberg BM, Sherman JL. MRI and neuropsychological correlates of dementia in Binswanger's disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 1990;5(1):89-97.